

GFR-Bestimmung – neue Empfehlungen

Im klinischen Alltag können Störungen der Nierenfunktion im Labor mittels Urinsediment, der Erfassung einer Proteinurie oder aber der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) entdeckt werden. Von diesen Untersuchungen ist die Erfassung der GFR als Summe der Filtrationsrate aller funktionierenden Nephrone der beste Marker zur globalen funktionellen Kapazität der Nieren. Die National Kidney Foundation (NKF) hat kürzlich Richtlinien zur Einschätzung der GFR erlassen [1]. Der vorliegende Artikel stellt die verschiedenen Methoden zur Bestimmung der GFR kritisch vor und präsentiert für das medizinische Laboratorium relevante Bestandteile der NKF-Richtlinie.

Lorenz Risch, Andreas R. Huber

Die Bestimmung der funktionellen Kapazität der Niere ist einerseits wichtig für die Dosierung von Medikamenten oder die Entscheidung, ob einem Patienten im Rahmen von radiologischen Abklärungen Kontrastmittel verabreicht werden soll. Zusätzlich geben Bestimmungen der GFR am besten Auskunft über das Fortschreiten einer Nierenfunktionseinschränkung während eines bestimmten Zeitraums. In ihren «Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease» hat die NKF die chronische Niereninsuffizienz

Tabelle 1. Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung gemäss NKF

Stadium	Beschreibung	GFR in ml/min/1,73 m ²
1	Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR	>90
2	Nierenschaden mit leicht erniedrigter GFR	60–89
3	Moderat erniedrigte GFR	30–59
4	Schwer erniedrigte GFR	15–29
5	Nierenversagen	<15

definiert und eine Klassifikation in verschiedene Stadien festgelegt (Tab. 1).

Definition der chronischen

Nierenerkrankung gemäss NKF:

- Für 3 oder mehr Monate bestehender Nierenschaden, definiert als strukturelle oder funktionelle Abnormalität der Nieren, mit oder ohne Einschränkung der GFR, manifest werdend durch pathologische Abnormalitäten oder Marker des Nierenschadens, einschliesslich Abnormalitäten der Zusammensetzung des Urins oder Bluts oder Abnormalitäten in bildgebenden Verfahren.
- GFR <60 ml/min/1,73 m² für 3 oder mehr Monate, mit oder ohne Nierenschaden.

Bei den meisten chronischen Nierenerkrankungen nimmt die Nierenfunktion progressiv über die Zeit ab. Die chronische Nierenerkrankung ist assoziiert mit Komplikationen wie arterielle Hypertonie, Anämie, Knochenkrankung, Neuropathie und kardiovaskulären Erkrankungen. Es konnte gezeigt werden, dass – auch wenn eine chronische Nierenerkrankung nicht geheilt werden kann – die Progression mit geeigneten Interventionen (z.B. strikte Kontrolle von Blutglukose und

Bluthochdruck, Einsatz von ACE-Inhibitoren und ATII-Blockern) verlangsamt werden kann.

Beim akuten Nierenversagen kommt es innert Stunden bis Tagen zu einer Abnahme der Nierenfunktion, was an einem Anstieg der Retentionswerte, einer Oligurie (<500 ml Harnproduktion/24 h) oder Anurie (<100 ml/24 h) erkennbar wird. Beim akuten Nierenversagen ist die Abgrenzung zur chronischen Funktionseinschränkung wichtig. In der Klassifikation nehmen serielle Bestimmungen von stickstoffhaltigen Verbindungen (u.a. Kreatinin) eine wichtige Rolle ein. In Ermangelung einer allgemein anerkannten Einteilung wurde kürzlich ein multidimensionales Schema zur Klassifikation vorgeschlagen [2].

Eine möglichst richtige Bestimmung der GFR ist von Wichtigkeit. Mit früher Detektion und Management von Nierenerkrankungen kann das Risiko für Komplikationen und nierenersatzpflichtiges Nierenversagen erniedrigt werden. Zusätzlich ermöglicht eine akkurate Einschätzung der Nierenfunktion u.a. eine optimale Dosierung von Medikamenten bzw. das Vermeiden von gewissen nephrotoxischen Medikamenten und Kontrastmitteln.

Summary

Recent developments in the estimation of GFR: The National Kidney Foundation K/DOQI Guidelines

Recently, the National Kidney Foundation published new guidelines for Estimation of GFR (www.kidney.org).

The guidelines declared that the GFR level should be estimated from prediction equations: Cockcroft-Gault and 4-variable MDRD equations in adults and Schwartz and Counahan-Barrett equations in children. The serum creatinine concentration alone should not be used to assess the level of kidney function.

Further, medical laboratories should report an estimate of GFR using a prediction equation, in addition to reporting the serum creatinine measurement.

Diagnostic manufacturing companies and clinical laboratories should calibrate serum creatinine assays using an international standard.

Measurement of timed creatinine clearance does not improve the estimate of GFR over that provided by prediction equations. A 24-hour urine sample provides useful information for estimation of individuals with exceptional dietary intake or muscle mass, assessment of diet and nutritional status or the need to start dialysis.

Schliesslich können mit einer akkuraten Erfassung der GFR auch Zeichen und Symptome der chronischen Nierenerkrankung korrekt interpretiert werden (z.B. eine hyporegenerative, normochrome Anämie) [1].

Clearancebestimmungen

Möglichst richtige Bestimmungen der glomerulären Filtrationsrate werden durch Clearancebestimmungen erhalten. Der Begriff der renalen Clearance bezeichnet das Plasmavolumen, in welchem ein Marker während einer bestimmten Zeitdauer durch die Nieren abfiltriert wird. Ein idealer Filtrationsmarker sollte in konstanter Menge im Körper vorhanden sein und im Glomerulus frei filtriert werden, im Tubulus weder absorbiert noch sezerniert werden und keine extrarenale Elimination erfahren. Die GFR kann nicht direkt gemessen werden, sondern muss als Clearance eines möglichst idealen Markers berechnet werden.

Als Goldstandard-Marker für die Bestimmung der GFR gilt Inulin. Die Durchführung einer Inulin-clearance gestaltet sich sehr aufwendig, so dass

häufiger andere Marker mit ähnlichen Eigenschaften wie Inulin zur Bestimmung der GFR eingesetzt werden (z.B. Isotopen wie ^{125}I -Iothalamat, ^{51}Cr -EDTA oder Kontrastmittel wie Iohexol). Auch diese Methoden werden vornehmlich im Rahmen von wissenschaftlichen Fragestellungen und nur selten im klinischen Alltag eingesetzt, da sie personalintensiv, kostspielig und invasiv sind und mit Strahlenexposition oder einer allergischen Reaktion (bei Kontrastmitteln) verbunden sein können. Letztlich liefern solche Bestimmungen aufgrund der Urinsammelzeit und der relativ aufwendigen Analytik erst verzögert Resultate.

Formel zur Berechnung der GFR eines möglichst idealen Filtrationsmarkers:

$$\text{GFR (in ml/min)} = \frac{(\text{Urinkonzentration}_{\text{Marker}} \times \text{Urinvolumen} / \text{Zeit})}{\text{Plasmakonzentration}_{\text{Marker}}}$$

Kreatinin-Clearance

Eine weitere, noch heute im Alltag häufig verbreitete Methode der Clearance-Bestimmung verwendet Kreati-

nin als Filtrationsmarker. Dieser wird zwar endogen produziert – für den Patienten angenehmer, da keine Applikation einer exogenen Substanz –, und die Bestimmung des Markers gestaltet sich einfach. Allerdings können die Filtrationseigenschaften von Kreatinin nur bedingt ideal bezeichnet werden, da Kreatinin in den Nierentubuli sezerniert wird, v.a. auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Betrachtung der Clearance-Formel wird klar, dass die Kreatinin-Clearance die tatsächliche GFR, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, überschätzt. Die für die Berechnung der Kreatinin-Clearance benötigte Urinsammlung bereitet häufig Compliance-Probleme (Sammelfehler bei einer als lästig empfundenen Prozedur). Eine Analyse von mehreren Studien konnte zeigen, dass die gemessene Kreatinin-Clearance mit wenigen Ausnahmen nicht verlässlicher ist als die mit einer Kreatinin-basierten Formel geschätzte GFR. Die Ausnahmen betreffen Patienten mit spezieller Diät (z.B. strikt vegetarische Kost, Creatin-

Supplementierung), Patienten mit verminderter Muskelmasse (z.B. Amputation, Muskelatrophie), Patienten mit extremen Eigenschaften bezüglich Körpergrösse, Masse oder Alter, Patienten mit schnell sich ändernder Nierenfunktion [1, 4]. Die NKF-Richtlinien empfehlen denn die Durchführung von Clearance-Messungen (mit Kreatinin oder einem exogenen Marker) v.a. bei Patienten in diesen Ausnahmesituationen sowie bei Patienten, bei welchen die Verabreichung einer nephrotoxischen Substanz bevorsteht [1].

Formeln zur Berechnung der Nierenfunktionen

Zahlreiche Formeln zur Schätzung der Nierenfunktionen sind entwickelt worden. Die NKF empfiehlt für Erwachsene den Einsatz entweder der Cockcroft-Gault-Formel oder aber der 4-Variablen-MDRD-Formel. Für Kinder wird der Gebrauch der Schwartz- oder Counahan-Barrett-Formel empfohlen [1, 3]. Gemäss der NKF sollten nur diese Formeln zur Schätzung der GFR eingesetzt werden. Es wird zudem von klinischen Laboratorien gefordert, dass sie neben einem einfachen Kreatinin-Wert auch eine mittels Formel ermittelte GFR auf ihren Befunden angeben. Für die Interpretation der mittels Formel geschätzten GFR ist zu beachten, dass sie in den im vorhergehenden Abschnitt geschilderten Situationen mit einer Indikation für eine Clearance-Messung inakurate Werte ergibt. Zusätzlich sind weitere Limitationen der Schätzformeln zu beachten: Die Cockcroft-Gault-Formel schätzt die Kreatinin-Clearance und kann so die

Tabelle 2. Einige Faktoren, welche die Serum-Kreatinin-Konzentration beeinflussen [1, 4]

	Faktor	Effekt
Renal	GFR	↓ GFR (≥50%) → Kreatinin ↑
Nonrenal	Muskelmasse	Kreatinin verändert sich mit Muskelmasse (Muskelmasse ist unterschiedlich je nach Geschlecht, Rasse, Alter, Gewicht, Diät, Training)
	Trimethoprim, Cimetidin	hemmen Kreatinin-Sekretion im Tubulus → Kreatinin ↑
	Ketone / Cephalosporine	interferieren bei Jaffe-Methode → Kreatinin ↑
	Creatin-/ Kreatinin-/ Fleischeinnahme	Kreatinin ↑

tatsächliche GFR überschätzen. Zusätzlich erfordert sie die Messung des Körpergewichts, was v.a. bei immobilisierten Patienten schwierig sein kann. Die 4-Variablen-MDRD-Formel wurde von der Modification of Diet in Renal Disease Studiengruppe in einem Kollektiv von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung evaluiert. Sie benötigt neben einer Kreatinin-Messung nur demographische Angaben (Alter, Geschlecht, Rasse), ist im Moment nur für weisse und schwarze Patienten, jedoch nicht für asiatische Patienten validiert. Ist die Rasse eines Patienten nicht bekannt oder weder schwarz noch weiss, sollte in der MDRD-Formel eine kaukasische Rasse angenommen werden und auf dem Befund ein entsprechender Vermerk angebracht werden (z.B. «Wert kann bei nichtkaukasischen Patienten von diesem Resultat differieren: Bei schwarzen Patienten ist ein ca. 20% höherer Wert anzunehmen, für andere Ethnien ist die MDRD-Formel noch nicht validiert» [9]). Eine weitere von der MDRD-Studiengruppe veröffent-

lichte Formel, die 6-Variablen-MDRD, benötigt neben der Kreatinin-Messung noch Albumin- und Harnstoff-Bestimmungen, zeigt jedoch gegenüber der 4-Variablen-MDRD keine verbesserten diagnostischen Charakteristika [1, 3]. Auch wenn diese Gleichungen bei Patienten mit Nierenerkrankungen ziemlich richtige Angaben ergeben, so ist die Richtigkeit bei Patienten mit gesunder Nierenfunktion vermindert. Der diagnostische Wert von neu entwickelten Formeln, welche die Nierenfunktion auch bei nierengesunden Patienten besser wiedergeben sollten (z.B. eine quadratische Formel der Mayo Clinic), wird im Moment noch kontrovers diskutiert [5]. Eine gewichtige Limitation der Kreatinin-basierten Formeln ist die mangelnde Standardisierung der verschiedenen Kreatinin-Assays. Zum Beispiel ergibt die mit einer Beckman-CX3-Kreatinin-Methode evaluierte MDRD-Formel andere Werte, wenn Kreatinin-Resultate von anderen Herstellern verwendet werden. Dies macht u.U. eine Rekalibration der Kreatinin-Werte anderer Hersteller notwendig, bevor sie in die MDRD-Formel eingesetzt werden können. Diesbezüglich sind für einige Methoden schon Rekalibrationsformeln validiert worden, bei mehreren Methoden ist ein solches Prozedere jedoch noch nicht veröffentlicht [6, 7]. Die NKF fordert in ihren Richtlinien von Diagnostikaherstellern und klinischen Laboratorien denn auch eine Kalibration der Kreatinin-Assays mit einem internationalen Standard [1].

Bestimmung des Serum-Kreatinins

Gemäss NKF sollte auf einem Befund eines medizinischen Laboratoriums die mittels Formel geschätzte GFR

Von der NKF empfohlene Formeln zur Schätzung der Nierenfunktion bei Erwachsenen (Cockcroft-Gault und 4-Variablen-MDRD) und Kindern (Schwartz und Counahan-Barrett):

Cockcroft-Gault:

Kreatinin-Clearance (ml/min) = $([140 - \text{Alter in Jahren}] \times \text{Körpergewicht in kg}) / 72 \times \text{Serum-Kreatinin in mg/dL} \times 0,85$, wenn Frau

4-Variablen-MDRD:

GFR (ml/min/1,73 m²) = $186 \times (\text{Serum-Kreatinin in mg/dL})^{-1,154} \times (\text{Alter in Jahren})^{-0,203} \times 0,742$, wenn Frau $\times 1,21$, wenn Patient/in afroamerikanisch

Schwartz:

Kreatinin-Clearance (ml/min) = $(0,55 \times \text{Körperlänge in cm}) / \text{Serum-Kreatinin in mg/dL}$

Counahan-Barrett:

GFR (ml/min/1,73 m²) = $(0,43 \times \text{Körperlänge in cm}) / \text{Serum-Kreatinin in mg/dL}$

Umrechnungsfaktor Kreatinin: $\mu\text{mol/L} \times 0,0113 = \text{mg/dL}$.

zusammen mit dem Kreatinin-Wert angegeben werden. Tabelle 2 zeigt den Kreatinin-Wert beeinflussende Faktoren. Festzuhalten ist, dass Serum-Kreatinin ein relativ unsensitiver Parameter zur Erkennung einer Nierenfunktionseinschränkung ist, d.h., es werden erst Funktionseinschränkungen >50% einer normalen GFR erkannt. Bei sich schnell verändernder Nierenfunktion gibt Kreatinin die tatsächliche Nierenfunktion nur verzögert an, d.h., Kreatinin überschätzt die Nierenfunktion bei Funktionsverschlechterung und unterschätzt sie bei Funktionsverbesserung [1, 4].

Alternative Marker

Aufgrund der Insensitivität des Serum-Kreatinins wurden in letzter Zeit alternative Marker der Nierenfunktion in verschiedenen Kollektiven evaluiert. Der am besten untersuchte alternative Marker ist Cystatin C, das im Vergleich zu Kreatinin schon bei geringeren Funktionseinschränkungen der Niere erhöht ist. Dieser Marker dürfte sich vor allem in der Evaluation der Nierenfunktion bei Patienten bewähren, bei denen Kreatinin keine akkuraten Resultate geben kann (z.B. bei reduzierter Muskelmasse, Leberzirrhose). Kürzlich wurden Formeln zur Umrechnung von Cystatin-C-Werten in eine GFR publiziert [8]. Diese Formeln verwenden im Moment noch keine demographischen Daten und sind der MDRD-Gleichung dennoch gleichwertig [7, 8]. Es ist zu erwarten, dass die Weiterentwicklung dieser Formeln eine noch sensitivere Entdeckung von Einschränkungen der GFR erlaubt. Als Limitation der Cystatin-C-Bestimmung ist abschliessend die Beeinflussung der Serumkonzentration durch Steroidtherapie sowie Hypo- bzw. Hyperthyreose zu nennen [7]. Ob sich die Bestimmung von Cystatin C als kardiovaskulärem Risikofaktor zu etablieren vermag, bleibt abzuwarten [10].

Ausblick

In letzter Zeit wurden einige Verbesserungen in Richtung einer akkurateren Beschreibung der GFR erzielt. Sowohl die medizinischen Laboratorien als auch die Diagnostikindustrie sind bei der Umsetzung dieser Richtlinien gefordert. Allerdings bleibt noch viel zu

tun: Bei der Standardisierung der Kreatinin-Assays und der Evaluation sowohl neuer alternativer Marker als auch der bestehenden Formeln zur Schätzung der GFR sind noch einige offene Fragen zu klären.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Andreas R. Huber
Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital
CH-5001 Aarau
E-Mail: andreas.huber@ksa.ch

Referenzen

- 1 National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (suppl 1):S1–S246.
- 2 Mehta RL, Chertow GM. Acute Renal failure definitions and classification: time for a change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2178.
- 3 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;340:461–70.
- 4 Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933–53.
- 5 Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141: 929–37.
- 6 Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004;44: 84–93.
- 7 Risch L, Huber AR. Assessing glomerular filtration rate in renal transplant recipients by estimates derived from serum measurements of creatinine and cystatin C. *Clin Chim Acta* 2005;356:2045–211.
- 8 Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:25–30.
- 9 European best practice guidelines for haemodialysis (part 1): Section 1. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(suppl 7):S7–S15.
- 10 Shlipak MG, Sharnak MJ, Katz R et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049–60.

Auflösung der Fallbeschreibung in PrimaryCare Heft 22

Die Antwort c) ist richtig.
Die Patientin mit rezidivierenden Harnwegsinfekten erhielt vorübergehend Trimethoprim, was als Folge der blockierten tubulären Sekretion zu einer vorübergehenden Kreatinin-erhöhung führte.